

■ Orjinal Makale

Koroner arter hastalığı ile indirekt inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi*The relationship of coronary artery disease and indirect inflammatory markers*Funda BAŞYİĞİT* 

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Ateroskleroz patofizyolojisinde lipit ve inflamatuvar moleküller önemli rol oynar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda inflamatuvar bir gösterge olan nötrofil sayısı ile yüksek dansiteli lipoproteinden (HDL-K) oluşan nötrofil/HDL-K (NHR) oranının koroner arter hastalığı (KAH) ile ilişkisi gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda NHR oranının KAH ile bağlantılı hangi klinik patolojilerle ilişkili olduğunu bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 01.Eylül.2019-31.Aralık.2019 tarihleri arasında göğüs ağrısı veya nefes darlığı şikayetleri ile kardiyoloji polikliniğimize başvuran hastalar retrospektif olarak tarandı. Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) veya koroner anjiyografi (KAG) ile değerlendirilen, KAH olan 226 hasta ve KAH olmayan 267 hasta çalışmamıza dahil edildi (%74,8 erkek, ortalama yaş 64,22 ± 6,35; %49,8 erkek, ortalama yaş 61,92 ± 7,32). KAH (+) ve KAH (-) grupları arasında NHR oranı karşılaştırıldı. ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi ile KAH ile ilişkili NHR oranının cut-off değeri hesaplandı. Daha sonra yüksek NHR oranı ile ilişkili klinik faktörler değerlendirildi.

Bulgular: KAH (+) grupta KAH (-) gruba göre daha yüksek NHR oranları saptandı (0,111 (0,040-0,420) vs. 0,092 (0,030-0,260), p<0,001) (Tablo 1). NHR oranının 0,106 ve üzerinde olması %61,5 duyarlılık, %61,4 özgüllükle KAH ile ilişkili tespit edildi (EAA: 0,670; %95 GA: 0,623-0,717, p<0,001). Erkek cinsiyet, diyabet, KAH, periferik arter hastalığının (PAH) NHR ≥0,106 ile bağımsız ilişkili olduğu saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda erkek cinsiyet, diyabetes mellitus (DM), KAH ve PAH'ın yüksek NHR oranının bağımsız öngördürücüleri olduğu bulundu. Nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikayetleri ile kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde, lipit profili ve kan sayımından elde edilen parametrelerden kolaylıkla hesaplanabilen NHR oranının da katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: koroner arter hastalığı; inflamasyon; yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

Sorumlu Yazar*: Funda BASYIGIT, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara/TÜRKİYE

E-posta: ftuna02@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-0341-5346

Gönderim: 18.9.2021 Kabul: 18.11.2022

Doi: 10.18663/tjcl.997357

ABSTRACT

Aim: Lipid and inflammatory molecules play important roles in the pathophysiology of atherosclerosis. Recently, a new biomarker called neutrophil/ high density lipoprotein cholesterol (HDL-K) (NHR) composed of neutrophil as a marker of inflammation, and HDL-K as an anti-atherosclerotic lipid have been found to be related with coronary artery disease (CAD). We aimed to find out the clinical pathologies associated with CAD that were related with NHR ratio.

Material and Methods: We screened patients that were admitted to our cardiology outpatient clinic with the complaint of chest pain or dyspnea retrospectively. Our study included 226 patients with CAD and 267 patients without CAD, evaluated by myocardial perfusion scintigraphy, multislice computed tomography or coronary angiography (74.8% male, mean age 64.22 ± 6.35 ; 49.8% male, mean age 61.92 ± 7.32). We calculated the cut-off value of NHR ratio that is related with CAD. Then we evaluated the factors related with increased NHR ratio.

Results: We detected higher NHR ratios in CAD (+) group than in CAD (-) group (0.111(0.040-0.420) vs. 0.092(0.030-0.260), $p < 0.001$). A cutoff value of ≥ 0.106 for the NHR ratio was estimated to evaluate CAD, which had a sensitivity of 61.5% and specificity of 61.4%, AUC: 0.670 with 95% CI (0.623–0.717). We determined that male gender, diabetes mellitus, CAD, peripheral artery disease (PAD) were independent predictors of $NHR \geq 0.106$.

Conclusion: Male gender, diabetes mellitus, CAD and PAD were found to be independent predictors of increased NHR ratio. NHR ratio may be used in the evaluation of atherosclerotic cardiovascular diseases.

Keywords: coronary artery disease; inflammation; high density lipoprotein cholesterol

Giriş

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir [1]. Ateroskleroz hastalığın patofizyolojik sürecinde baskın bir rol oynar. Bu zamana kadar yapılan birçok çalışmada KAH ve aterosklerozun inflamasyon ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir [2]. İnflamatuar moleküller ve lipit bu süreçte anahtar role sahip iki unsurdur [3]. Yapılan çalışmalar zamanla plak içine olan beyaz küre infiltrasyonu ile koroner arter darlığının ilerleyebileceğini göstermiştir. Başlarda, aterosklerotik süreçte bağımsız sistemine ait diğer elemanlara göre nötrofillerin daha seyrek saptanması, onların ateroskleroza katkısının göreceli olarak daha düşük olduğunu düşündürmekteydi. Ancak güncel çalışmalar, inflamatuvar bir belirteç olan nötrofillerin ateroskleroz gelişmesinde kritik rol oynadığını ortaya koymuştur [3]. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, nötrofillerin aterosklerotik plaklara invazyonu gösterilmiştir [4]. Ayrıca nötrofillerin, araşidonik asit türevlerinin, proteolitik enzimlerin ve süperoksit radikallerin salınımı yoluyla, aterosklerotik plakları daha duyarlı hale getirebilme özelliği gösterilmiştir [4]. Yine nötrofiller doku zedelenmesine karşı inflamatuvar medyatörler salgılayarak akut inflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar [4]. Diğer tarafta ise yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşüklüğü ile KAH arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. HDL-K endotel hücreleri üzerinde anti-inflamatuar, antiapoptotik ve antitrombotik etkilere sahip olmakla beraber ters kolesterol transportunda da rol alarak birçok antiaterojenik etki gösterir [5]. İnflamatuar belirteç olan nötrofil ve antiaterojenik olan HDL-K' dan elde edilen yeni biyobelirteç, nötrofil/HDL-K (NHR) oranının KAH ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kou ve ark., NHR oranının KAH ile korele olduğunu ve ayrıca bu yeni belirtecin KAH ciddiyetini de predikte ettiğini yakın zamanda yayınladıkları çalışmalarında bildirmişlerdir [3].

Biz de çalışmamızda polikliniğe göğüs ağrısı veya nefes darlığı ile başvuran hastalarda KAH ile ilişkisi yeni ortaya konmuş olan NHR oranı ile klinik olarak hangi faktörlerin ilişkili olduğunu tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hastanemizde retrospektif olarak planladığımız bu çalışma için 23/06/2021 tarihinde E1-21-1875 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyularak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamıza 01.06.2019 ve 31.12.2019 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğimize nefes darlığı veya göğüs ağrısı şikayetleri ile başvuran 40 yaş ve üstü 493 hasta retrospektif olarak taranarak dahil edildi. Hastalar ile ilgili veriler, hastanemizin bilgi işlem veri tabanından temin edildi. Çalışmadan aktif enfeksiyonu, inflamatuvar hastalığı, akut koroner sendrom kliniği, ileri evre kalp yetersizliği, kanser hikayesi, $GFR < 15$ ml/dakika, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve karaciğer yetersizliği olanlar dışlandı. Daha önceden koroner anjiyografi (KAG) yapıp majör koroner arterlerinde ≥ 50 darlık tespit edilen, KAH nedeniyle perkütan koroner işlem yapılmış yada baypas cerrahisi geçirmiş olan yada poliklinik başvurusunda miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) yada KAG ile KAH tanısı yeni koyulmuş olan 226 hasta KAH (+) grubuna; daha önceden KAH tanısı almamış olan ve iskemik kalp hastalığı MPS, ÇKBT veya KAG işlemleri ile son 6 ay içinde dışlanmış olan yada polikliniğimize yeni başvurup yine bu tetkiklerle KAH dışlanan 267 hasta KAH (-) grubuna dahil edildi. HT, DM, konjestif kalp yetersizliği (KKY), PAH tanıları güncel kılavuzlara göre konuldu [6-9].

İstatistiksel analiz: Normal dağılım gösteren iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Normal dağılıma

uymayan iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-Kare testi uygulandı. KAH'ın yaş, cinsiyet (erkek), HT, DM, PAH, KKY, GFR ve NHR ile olan ilişkilerinin birlikte değerlendirilmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli varyant analizleri yapıldı. KAH'da NHR oranı için cut-off belirlerken ROC eğrisi kullanıldı. P değerleri için <0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. NHR hesaplanan cut-off düzeyine göre iki gruba bölündü ve yaş, cinsiyet (erkek), HT, DM, KAH, PAH, KKY ve GFR ile olan ilişkilerinin birlikte değerlendirilmesi için tek değişkenli ve çok değişkenli varyant analizleri yapıldı.

Bulgular

Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de özetlendi. KAH (+) olan grupta KAH (-) olan gruba göre erkek cinsiyet daha fazla ve yaş ortalaması da

daha yüksekti (%74,8 vs. %49,8, $p<0,001$; $64,22 \pm 6,35$ vs. $61,92 \pm 7,32$, $<0,001$, sırasıyla). KAH (+) olan grupta HT, DM, HL, PAH ve KKY oranı KAH (-) olan gruba göre daha fazlaydı (%96,5 vs. %75,7; %51,3 vs. %25,8; %75,7 vs. %46,8; %22,6 vs. %16,5; %31,4 vs. %8,6, p değerleri $<0,001$, sırasıyla). KAH (+) olan grupta GFR, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K), HDL-K ve lenfosit sayısı KAH (-) olan gruba göre daha düşüktü ($83,5$ (19,0-121,0) vs. $90,0$ (29,0-112,0), $p<0,001$; $100,03 \pm 33,60$ vs. $111,08 \pm 34,79$, $p<0,001$; $40,31 \pm 9,43$ vs. $47,95 \pm 12,44$, $p<0,001$; $2,07$ (0,30-5,29) vs. $2,16$ (0,80-4,99), $p=0,034$, sırasıyla). KAH (+) olan grupta KAH (-) olan gruba göre beyaz küre ve NHR oranı daha yüksekti ($7,68 \pm 1,80$ vs. $7,27 \pm 1,71$, $p=0,001$; $0,111$ (0,040-0,420) vs. $0,092$ (0,030-0,260), $p<0,001$, sırasıyla). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet, DM, KKY ve NHR'nin KAH ile bağımsız ilişkili olduğunu buldu (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri

	KAH (+), n=226	KAH (-), n=267	P değeri
Cinsiyet, erkek, n (%)	169 (%74,8)	133 (%49,8)	<,001
Yaş, yıl	$64,22 \pm 6,35$	$61,92 \pm 7,32$	<,001
Komorbiditeler, n (%)			
HT	218 (%96,5)	202 (%75,7)	<,001
DM	116 (%51,3)	69 (%25,8)	<,001
HL	171 (%75,7)	125 (%46,8)	<,001
PAH	51 (%22,6)	44 (%16,5)	0,088
KKY	71 (%31,4)	23 (%8,6)	<,001
Laboratuvar Bulguları			
AKŞ, mg/dl	104,5 (66,0-405,0)	95,0 (53,0-408,0)	<,001
Kreatinin, mg/dl	0,91 (0,50-2,84)	0,81 (0,48-1,91)	<,001
GFR, ml/dakika	83,5 (19,0-121,0)	90,0 (29,0-112,0)	<,001
Total Kolesterol, mg/L	$174,36 \pm 40,38$	$198,58 \pm 41,59$	<,001
Trigliserid, mg/L	158,5 (44,0-868,0)	152,0 (45,0-849,0)	0,424
HDL-K mg/L	$40,31 \pm 9,43$	$47,95 \pm 12,44$	<,001
LDL-K mg/L	$100,03 \pm 33,60$	$111,08 \pm 34,79$	<,001
Beyaz Küre, $10^3/uL$	$7,68 \pm 1,80$	$7,27 \pm 1,71$	0,01
Nötrofil, $10^3/uL$	$4,71 \pm 1,45$	$4,23 \pm 1,26$	<,001
Lenfosit, $10^3/uL$	2,07 (0,30-5,29)	2,16 (0,80-4,99)	0,034
Monosit, $10^3/uL$	0,11 (0,04-0,42)	0,09 (0,03-0,26)	0,002
Hemoglobin, g/dL	$13,74 \pm 1,86$	$13,91 \pm 1,48$	0,263
Trombosit, $10^3/uL$	252,00 (139,00-674,00)	263,63 (89,00-577,00)	0,089
MPV, fL	$8,29 \pm 0,97$	$8,29 \pm 0,94$	0,992
Platekrit, %	0,21 (0,11-0,56)	0,22 (0,09-0,70)	0,065
Nötrofil/HDL-K	0,111 (0,040-0,420)	0,092 (0,030-0,260)	<,001
İlaçlar, n (%)			
Asetilsalisilik asit	193 (%85,4)	82 (%30,7)	<,001
Betablokör	193 (%85,4)	91 (%34,1)	<,001
ACE inhibitörü	98 (%43,4)	72 (%27,0)	<,001
ARB	62 (%27,4)	83 (%31,1)	0,375
Statin	160 (%72,1)	54 (%20,3)	<,001
Oral Antidiyabetik	74 (%33,0)	45 (%16,9)	<,001
İnsülin	36 (%16,1)	16 (%6,0)	<,001

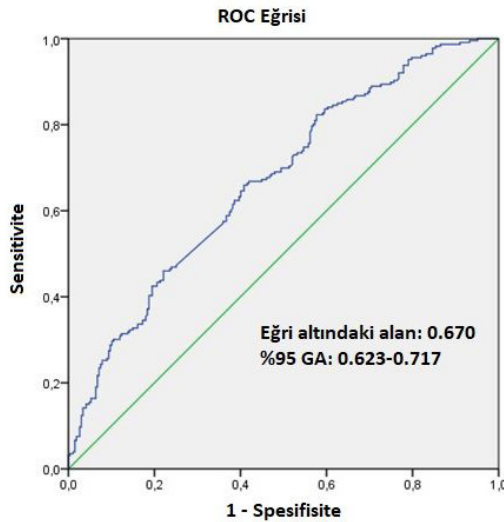
DM: Diabetes Mellitus, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, PAH: periferik arter hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetersizliği, AKŞ: açlık kan şekeri, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, Hb: hemoglobin, MPV: ortalama trombosit hacmi, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü, OAD: oral antidiyabetik

Tablo 2. Koroner Arter Hastalığını etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Olasılık Oranı 95% GA	p değeri	Olasılık Oranı 95% GA	p değeri
Yaş	1,050 (1,023-1,079)	<,001	1,030 (0,996-1,065)	0,082
Cinsiyet, erkek	2,987 (2,034-4,387)	<,001	4,048 (2,552-6,421)	<,001
Hipertansiyon	8,769 (4,105-18,729)	<,001	5,133 (2,293-11,492)	0,192
Diabetes Mellitus	3,026 (2,073-4,417)	<,001	2,572 (1,653-4,002)	<,001
PAH	1,477 (0,943-2,315)	0,089		
KKY	4,859 (2,914-8,105)	<,001	3,008 (1,696-5,338)	<,001
GFR	0,975 (0,964-0,985)	<,001	0,990 (0,977-1,003)	0,137
NHR	2,585 (1,795-3,721)	<,001	1,580 (1,038-2,404)	0,033

GA: güvenlik aralığı; PAH: periferik arter hastalığı; KKY: konjestif kalp yetersizliği; GFR: glomerüler filtrasyon hızı; NHR: nötrofil/HDL-K

NHR ve KAH arasındaki ilişki ROC eğrisiyle değerlendirildi. Buna göre NHR için $\geq 0,106$ değeri cut-off değer olarak belirlendi. NHR oranının 0,106 ve üzerinde olması %61,5 duyarlılık, %61,4 özgüllük ile KAH ile ilişkili tespit edildi (Eğri altındaki alan: 0,670; %95 GA: 0,623-0,717, $p < 0,001$) (Figür 1).



Figür 1. Koroner Arter Hastalığını Öngörmeye NHR oranını gösteren ROC eğrisi
Çalışmaya katılan hastalar NHR $\geq 0,106$ ve NHR $< 0,106$ olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların NHR cut-off değerine göre demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri Tablo 3'de özetlendi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde erkek cinsiyet, DM, KAH ve PAH'ın NHR $\geq 0,106$ değeri ile bağımsız ilişkili olduğu bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda NHR oranının KAH ile ilişkili olduğu; erkek cinsiyet, DM, KAH ve PAH'ın artmış NHR oranı ile bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamız klinik uygulamada kolayca

kullanılabilecek olan NHR oran yüksekliğini predikte eden klinik durumları araştıran literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda KAH olanlarda olmayanlara göre HT, DM, HL, PAH ve KKY oranları literatürdeki verilerle uyumlu şekilde daha yüksekti [9-11]. KAH olanlarda LDL-K oranı daha düşüktü ancak bu grupta statin kullanımı da daha fazlaydı. Yine literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda KAH olanlarda nötrofil düzeyi daha yüksekken, HDL-K düzeyi daha düşüktü [3, 5] (Tablo 1).

Ateroskleroz ve ardından gelişen kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde kronik inflamasyon önemli rol oynar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda inflamatuvar belirteç olarak kullanılan CRP, trombosit/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarının aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda hem arttığı hem de bu belirteçlerin KAH ile bağımsız ilişkili oldukları gösterilmiştir [12-14]. Öte yandan HDL-K düzeyi ile de aterosklerozun ters ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir [15]. Bu ilişki büyük ölçüde, HDL-K'nın damar duvarındaki ters kolesterol transportu ile açıklanmaktadır. Ayrıca HDL-K'nın endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ettiği ve monositlerin arter duvarına birikmesini önlediği de gösterilmiştir [15]. Kundi ve ark. inflamatuvar bir belirteç olan monosit ve antiaterojenik bir lipid parametresi olan HDL-K'dan oluşan monosit/HDL-K (MHR) oranını stabil KAH'lı hastalarda yüksek SYNTAX skoru ile ilişkili bulmuşlardır [15]. Monosit ve makrofajlar aterosklerotik plakta en sık görülen beyaz küre elemanlarıdır. Ancak nötrofillerin aterosklerotik plaklara monosit infiltrasyonunu hızlandırdığı tespit edilmiştir [16]. Akut koroner sendromlu hastalarla yapılan bir çalışmada nötrofil ve HDL-K'dan oluşan NHR oranının yüksekliği ile uzun dönem mortalite ilişkili bulunmuş. Ayrıca aynı çalışmada NHR'nin prognostik değerinin MHR ve LDL-K/HDL-K oranlarına göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [17]. Yine yakın zamanda açıklanan başka bir çalışmada stabil KAH'da da NHR oran yüksekliğinin KAH ciddiyeti ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır [3]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara

Tablo 3. Hastaların NHR oranına göre demografik özellikleri, klinik bulguları ve laboratuvar parametreleri

	NHR ≥ 0,106	NHR < 0.106	P değeri
Cinsiyet, erkek, n (%)	169 (%56,0)	133 (%44,0)	<,001
Yaş, yıl	63,42 ± 6,71	62,54 ± 7,21	0,164
Komorbiditeler, n (%)			
HT	219 (%52,1)	201 (%47,9)	0,001
DM	111 (%60,0)	74 (%40,0)	<,001
HL	139 (%47,0)	157 (%53,0)	0,295
PAH	64 (%67,4)	31 (%32,6)	<,001
KKY	61 (%64,9)	33 (%35,1)	<,001
Laboratuvar Bulguları			
AKŞ, mg/dl	106,0 (66,0-405,0)	95,0 (53,0-408,0)	<,001
Kreatinin, mg/dl	0,90 (0,48-2,84)	0,82 (0,51-2,30)	<,001
GFR, ml/dakika	86,0 (19,0-121,0)	90,0 (28,0-112)	0,018
Total Kolesterol, mg/L	177,27 ± 40,57	197,24 ± 42,57	<,001
Trigliserid, mg/L	170,4 (44,0-868,0)	139,50 (44,0-685,0)	0,003
HDL-K mg/L	38,17 ± 7,53	50,45 ± 12,00	<,001
LDL-K mg/L	104,42 ± 33,55	114,96 ± 36,38	0,001
Beyaz Küre, 10 ³ /uL	8,37 ± 1,73	6,58 ± 1,28	<,001
Nötrofil, 10 ³ /uL	5,27 ± 1,34	3,67 ± 0,86	<,001
Lenfosit, 10 ³ /uL	2,16 (0,66-5,29)	2,09 (0,30-5,11)	0,741
Monosit, 10 ³ /uL	0,46 (0,20-5,60)	0,38 (0,16-3,30)	<,001
Hemoglobin, g/dL	13,77 ± 1,84	13,70 ± 1,48	0,442
Trombosit, 10 ³ /uL	263,6 (117,0-674,0)	251,0 (89,0-515,0)	0,055
MPV, fL	8,34 ± 0,95	8,24 ± 0,96	0,255
Platekrit, %	0,22 (0,12-0,70)	0,21 (0,09-0,41)	0,017

NHR: nötrofil/HDL-K; DM: Diabetes Mellitus, HT: hipertansiyon, HL: hiperlipidemi, PAH: periferik arter hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı, KKY: konjestif kalp yetersizliği, AKŞ: açlık kan şekeri, LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, Hb: hemoglobin, MPV: ortalama trombosit hacmi.

Tablo 4. Nötrofilin HDL-K' ya oranını etkileyen faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli		Çok Değişkenli	
	Olasılık Oranı 95% GA	p değeri	Olasılık Oranı 95% GA	p değeri
Yaş	1,018 (0,993-1,045)	0,164		
Cinsiyet, erkek	2,100 (1,450-3,042)	<,001	1,972 (1,314-2,959)	0,001
Hipertansiyon	2,526 (1,479-4,314)	0,001	1,475 (0,823-2,644)	0,192
Diabetes Mellitus	2,054 (1,417-2,976)	<,001	1,549 (1,027-2,336)	0,037
KAH	2,585 (1,795-3,721)	<,001	1,618 (1,060-2,468)	0,026
PAH	2,578 (1,607-4,134)	<,001	2,075 (1,259-3,422)	0,004
KKY	2,249 (1,410-3,588)	0,001	1,398 (0,828-2,359)	0,210
GFR	0,984 (0,975-0,995)	0,004	0,993 (0,981-1,005)	0,234

GA: güvenlik aralığı, KAH; koroner arter hastalığı (KAH); PAH: periferik arter hastalığı; KKY: konjestif kalp yetersizliği; GFR: glomerüler filtrasyon hızı

benzer şekilde göğüs ağrısı veya nefes darlığı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalarda KAH olanlarda NHR oranının daha yüksek olduğu saptandı.

HDL-K' nın öncelikli olarak, damar duvarında ters kolesterol transport ile ateroskleroza önlediği düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, ters kolesterol transport yolunda bozukluk olan farelerde hematopoietik kök hücrelerde artış, monositoz, nötrofil ve sistemik köpük hücreleri ve birçok organın

myeloid hücre serileri ile infiltrasyonu izlenmiş. Bu farelere yeniden yapılandırılmış HDL-K infüzyonu verildiğinde ise hematopoietik kök hücre ve myeloid hücre serisinde çoğalma tersine dönmüştür [16]. Başka bir çalışmada ise HDL-K' nın aktive olmuş nötrofilleri regüle ettiği saptanmıştır [18]. Buna karşılık aktive nötrofillerin de HDL-K' nın yapısını ve işleyişini değiştirebileceği gösterilmiştir [19]. İnflamatuar bir gösterge olan nötrofil ve antiaterojenik özelliklere sahip HDL-K' nın hem ateroskleroza hem de birbiri ile ilişkili olması, klinikte aterosklerotik zemine sahip birçok hastalık açısından NHR'

nin başarılı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim biz de çalışmamızda, 40 yaş üstü nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalarda erkek cinsiyet, diyabet, KAH ve PAH'ın, NHR oran yüksekliğinin bağımsız öngördürücüleri olduğunu saptadık. Bu konuda randomize prospektif daha büyük çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kou ve ark. yakın zamanda yaptıkları çalışmalarında NHR oranı $\geq 1,51$ ' in %98 duyarlılıkla KAH ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir ($p < 0,001$). Aynı şekilde bizim çalışmamızda da NHR oranı KAH ile ilişkili bulundu ancak yaptığımız ROC analizinde, onların çalışmasından farklı olarak KAH ile ilişkili NHR oranı cut-off değerimiz 0,106'di, fakat cut-off değerindeki duyarlılığımız %61,5'di ($p < 0,001$). Yeni bir gösterge olan NHR' nin cut-off değerini saptamak için daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç gözükmektedir [3].

Epidemiyolojik çalışmalar genç kadınların kardiyovasküler hastalık geliştirme eğiliminin erkeklere göre düşük olduğunu, ancak 7. dekatta kadınların da erkeklere yetiştiğini hatta 9. dekatta da onları geçtiğini göstermektedir [20]. Çalışmamızda erkek cinsiyetin yüksek NHR oranı ile ilişkili çıkması, çalışma popülasyonumuzun yaş ortalamasının $63,0 \pm 7,0$ yıl olmasından kaynaklanıyor olabilir. Geriatrik hastalarda NHR ile cinsiyet arasında ilişki olup olmadığını saptamak için daha yaşlı popülasyonun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Hastaların birçoğu kardiyoloji polikliniklerine nefes darlığı veya göğüs ağrısı şikayetleri ile başvurmaktadır. Ayırıcı tanıda morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan KAH en önemli yeri teşkil etmektedir. Biyokimya, lipid profili ve kan sayımı polikliniğe başvuran hastalarda genelde rutin olarak istenmektedir. Çalışmamızda poliklinik şartlarında kolayca hesaplanabilen NHR' nin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermenin yanısıra, KAH ve KAH risk faktörleri olarak bilinen erkek cinsiyet, DM ve PAH' ın da NHR $\geq 0,106$ değeri için bağımsız birer risk faktörü olduğunu saptadık. Bulgularımız, bu yeni parametreden, özellikle de poliklinik şartlarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde yararlanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız retrospektif ve gözlemseldi. Polikliniğimize nefes darlığı veya göğüs ağrısı ile başvuran hastalardan MPS, ÇKBT veya KAG ile değerlendirilmiş olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi seçim yanlılığına neden olmuş olabilir. Ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olan sigara ile ilgili elimizde yeterli veri olmadığı için istatistiksel analize dahil edilemedi.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL. Gender-Related Differences in Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2015; 29: 319-27.
2. Akyel A, Yayla Ç, Erat M et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemodynamic significance of coronary artery stenosis. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 1002-7.
3. Kou T, Luo H, Yin L. Relationship between neutrophils to HDL-C ratio and severity of coronary stenosis. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 127.
4. Eriksson EE, Xie X, Werr J, Thoren P, Lindbom L. Direct viewing of atherosclerosis in vivo: plaque invasion by leukocytes is initiated by the endothelial selectins. *Faseb j.* 2001; 15: 1149-57.
5. Ahn N, Kim K. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. *Integr Med Res* 2016; 5: 212-5.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: *Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
7. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020; 41: 255-323.
8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-200.
9. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39: 763-816.
10. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol* 2019; 234: 16812-23.

11. Lala A, Desai AS. The role of coronary artery disease in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2014; 10: 353-65.
12. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 178: 173-7.
13. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2014; 114: 972-8.
14. Kurtul S, Sarli B, Baktir AO et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Int Heart J.* 2015; 56: 18-21.
15. Kundi H, Kiziltunc E, Cetin M et al. Association of monocyte/HDL-C ratio with SYNTAX scores in patients with stable coronary artery disease. *Herz* 2016; 41: 523-9.
16. Hartwig H, Silvestre Roig C, Daemen M, Lutgens E, Soehnlein O. Neutrophils in atherosclerosis. A brief overview. *Hamostaseologie* 2015; 35: 121-7.
17. Huang JB, Chen YS, Ji HY et al. Neutrophil to high-density lipoprotein ratio has a superior prognostic value in elderly patients with acute myocardial infarction: a comparison study. *Lipids Health Dis* 2020; 19: 59.
18. Curcic S, Holzer M, Frei R et al. Neutrophil effector responses are suppressed by secretory phospholipase A2 modified HDL. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 184-93.
19. Cogny A, Atger V, Paul JL, Soni T, Moatti N. High-density lipoprotein 3 physicochemical modifications induced by interaction with human polymorphonuclear leucocytes affect their ability to remove cholesterol from cells. *Biochem J* 1996; 314: 285-92.
20. Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ Res* 2020; 126: 1297-319.